

# Non-steroidal anti-inflammatory drug

From Wikipedia, the free encyclopedia

**Non-steroidal anti-inflammatory drugs**, usually abbreviated to **NSAIDs** or **NAIDs**, are drugs with analgesic, antipyretic (lowering an elevated body temperature and relieving pain without impairing consciousness) and, in higher doses, with anti-inflammatory effects (reducing inflammation). The term "non-steroidal" is used to distinguish these drugs from steroids, which (among a broad range of other effects) have a similar eicosanoid-depressing, anti-inflammatory action. As analgesics, NSAIDs are unusual in that they are non-narcotic.

NSAIDs are sometimes also referred to as **non-steroidal anti-inflammatory agents/analgesics (NSAIAs)** or **non-steroidal anti-inflammatory medicines (NSAIMs)**. The most prominent members of this group of drugs are aspirin, ibuprofen, and naproxen partly because they are available over-the-counter in many areas.

## Contents

- 1 Mechanism of action
- 2 Examples
  - 2.1 COX-2 inhibitors
  - 2.2 Sulphonanilides
  - 2.3 Others
- 3 Uses
- 4 Pharmacokinetics
- 5 Adverse effects
  - 5.1 Combinational risk
  - 5.2 Cardiovascular
  - 5.3 Gastrointestinal
  - 5.4 Inflammatory bowel disease
  - 5.5 Renal
  - 5.6 Photosensitivity
  - 5.7 During pregnancy
  - 5.8 Other
- 6 Chirality
- 7 Selective COX inhibitors
  - 7.1 COX-2 inhibitors
    - 7.1.1 Controversies with COX-2 inhibitors
  - 7.2 COX-3 inhibitors
- 8 Veterinary use
- 9 References
- 10 External links

## Mechanism of action

Most NSAIDs act as non-selective inhibitors of the enzyme cyclooxygenase, inhibiting both the cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) isoenzymes. Cyclooxygenase catalyzes the formation of prostaglandins and thromboxane from arachidonic acid (itself derived from the cellular phospholipid bilayer by phospholipase A<sub>2</sub>). Prostaglandins act (among other things) as messenger molecules in the process of inflammation. This mechanism of action was elucidated by John Vane, who later received a Nobel Prize for his work (see Mechanism of action of aspirin). A newly discovered COX-3 may also have some role.

## Examples

NSAIDs can be broadly classified based on their chemical structure. NSAIDs within a group will tend to have similar characteristics and tolerability. There is little difference in clinical efficacy among the NSAIDs when used at equivalent doses. Rather, differences among compounds tended to be with regards to dosing regimens (related to the compound's elimination half-life), route of administration, and tolerability profile. Some more common examples are given below.

### COX-2 inhibitors

- Celecoxib (FDA alert <sup>[1]</sup>)
- Etoricoxib FDA withdrawn
- Lumiracoxib TGA cancelled registration
- Parecoxib FDA withdrawn
- Rofecoxib (withdrawn from market <sup>[2]</sup>)
- Valdecoxib (withdrawn from market <sup>[3]</sup>)

### Sulphonanilides

- Nimesulide (banned by several countries for the potential risk of hepatotoxicity)

### Others

- Licofelone
- Omega-3 fatty acids

Licofelone acts by inhibiting LOX (lipooxygenase) & COX (cyclooxygenase) and hence known as 5-LOX/COX inhibitor.

## Uses

NSAIDs are usually indicated for the treatment of acute or chronic conditions where

Pharmacology by Diseases

# 疾患別薬理学

## 【第3版】

京都大学大学院薬学研究科教授

神戸学院大学薬学部教授

神戸学院大学薬学部教授

大阪薬科大学教授

摂南大学薬学部教授

福山大学薬学部教授

近畿大学薬学部教授

神戸薬科大学名誉教授

摂南大学薬学部教授

大阪薬科大学名誉教授

紀昭 池本 家番 宗雅 小井田 浩多 惠子  
赤岡 仮玄 番見 塩秦 堀坂 和川 森本 史  
岡坂 玄番見 塩秦 堀坂 和川 森本 史  
昭本 家番 宗雅 小井田 浩多 惠子  
博夫 一夫人 宗雅 小井田 浩多 惠子  
一夫人 宗雅 小井田 浩多 惠子  
浩多 惠子 敬徹 郎

共著



東京 廣川書店 発行

能、局所貯留性に優れているため局所効果は強いが、全身に吸収されるとヒドロコルチゾンに分解されるため全身性の副作用は少ない。ただし多量または長期使用では、副腎機能低下などの全身作用、皮膚萎縮、酒皺様皮膚炎などの局所副作用が現れる。

#### D. 適応症

- 1) 他の治療法では効果のない疾患：慢性関節リウマチ、変形性関節症、外傷性関節炎、腱鞘炎、腱周囲炎、関節周囲炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、膠原病一般
- 2) 比較的よい適応疾患：心炎を伴うリウマチ熱、腎炎のあるSLE、活動性多発性筋炎、薬疹などのアレルギー性疾患、潰瘍性大腸炎、急性肝炎、甲状腺炎、神経疾患、多くの皮膚炎、重症感染症
- 3) 継続使用を必要とする疾患：重症膠原病、急性白血病、リンパ肉腫、ホジキン病、ネフローゼ症候群
- 4) 必ず使用すべき疾患：アジソン病などの副腎不全、ショック、離脱症候群、副腎不全患者の手術

#### E. 副作用

副作用には、致命的な結果を招く重症副作用と軽症の副作用とがある。重症副作用の頻度は通常5%以内であり、感染症の誘発や増悪、肉芽形成の抑制や胃酸分泌の亢進による消化性潰瘍、骨形成の抑制と骨からのカルシウム流出の増加による骨粗鬆症、糖尿病の発現と増悪、高脂血症による動脈硬化症の悪化、副腎皮質不全、精神異常などがある。これらの症状が発現した場合には直ちにしかも慎重にステロイド製剤を減量ないし中断する。初めからこれらの症状がある場合にはステロイド製剤の使用は禁忌である。

軽症副作用には、満月顔、多汗多尿、食欲不振、食欲異常亢進、皮膚症状、皮下うっ血、浮腫、高血圧、頻脈、心悸亢進、不眠、興奮、脱力感、頭痛、腹痛、月経異常などがある。こうした症状が現れた場合には、他のステロイド製剤に変えたり、対症療法を行うことでステロイド療法を続けることができることが多い。

慢性関節リウマチ患者に多量長期にわたって投与した場合には、コルチゾン中毒症 hypercortisonism が現れる。脱力感、易疲労性、筋肉、骨、関節の痛み、精神異常などがあられる。ステロイドを急に減量あるいは中断すると原疾患の悪化をきたすことが多く、これを反跳現象 rebound phenomenon という。また原疾患以外の症状（脱力感、恶心、頭痛、発熱、精神異常など）が現われることがあるが、これを離脱症状 withdrawal symptom という。

#### 21.3.1.2 非ステロイド性抗炎症薬 Non steroid anti-inflammatory drugs

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) は抗炎症作用のほかに鎮痛、解熱作用を併せ有する (表 21.4)。このクラスの薬物は現在までに数多く開発されている。薬理学的性質はその化学的性状により異なるので一般に酸性 NSAID と塩基性 NSAID に大別される。酸性 NSAID は抗炎症効力が強く、急性炎症だけでなく慢性炎症にも有効であるものが多い。慢性関節リウマチの治療に繁用される。一方、塩基性 NSAID の抗炎症効力は比較的弱い。慢性炎症には一般に無効

表 21.4 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) Non steroid anti-inflammatory drugs

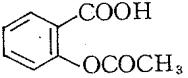
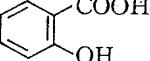
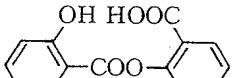
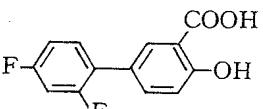
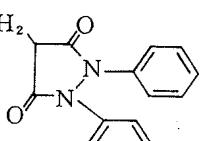
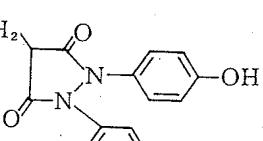
薬物 (drugs)	薬理作用と特徴	副作用	臨床応用
酸性抗炎症薬サリチル酸誘導体 アスピリン (aspirin)	鎮痛, 解熱, 抗炎症, 血小板凝集抑制作用. PG 生合成阻害作用.	大量投与で消化管出血, 耳鳴, めまい, 難聴, 小児でライ症候群の危険性あり.	解熱, 鎮痛, 慢性関節リウマチ, リウマチ熱, 血栓予防, 若年性関節リウマチの第一選択薬.
			
サリチル酸ナトリウム (sodium salicylate)	鎮痛, 解熱, 抗炎症作用.	上に同じ	症候性神経痛, 慢性関節リウマチ, リウマチ熱, 变形性関節炎, 急性上気道炎の解熱, 鎮痛
			
サザピリン sasapyrin	上に同じ. サリチル酸に分解して作用を発現. 胃腸障害少ない.	上に同じ	上に同じ
			
ジフルニサル diflunisal	分解されずに鎮痛, 抗炎症作用を示すが, 解熱作用はない.	上に同じ	上に同じ
			
ピラゾロン誘導体 フェニルブタゾン (phenylbutazone)	尿酸排泄促進作用もある. 血中半減期長く, 作用時間が長い. 長期連用は行うべきでない.	腎障害, 再生不良性貧血, 無顆粒球症, 消化管障害	慢性関節リウマチ, 強直性脊椎炎, 痛風発作
			
オキシフェンブタゾン oxyphenbutazone	上に同じ	上に同じ	上に同じ
			

表 21.4 (続 き)

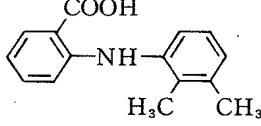
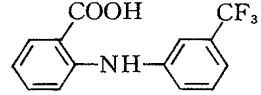
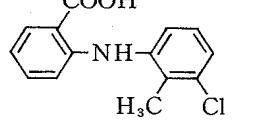
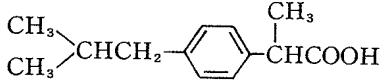
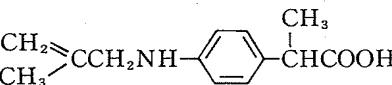
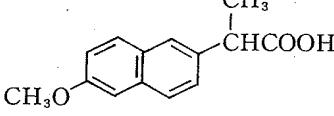
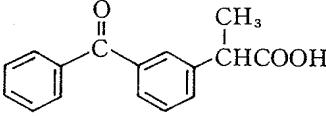
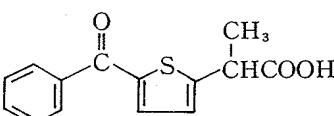
薬物 (drugs)	薬理作用と特徴	副作用	臨床応用
アントラニル酸誘導体 メフェナム酸 	他の作用に比べ鎮痛作用が比較的強い。PGに対し直接的な拮抗作用あり。	消化管障害, 肝障害, 皮膚発疹	手術後の炎症の寛解, 頭痛, 歯痛, 急性上気道炎の解熱, 鎮痛
フルフェナム酸 	上に同じ	白血球, 血小板減少, 消化管障害, 肝障害, 皮膚発疹	慢性関節リウマチ, 变形性関節症, 肩甲関節周囲炎
トルフェナム酸 	上に同じ	上に同じ	上に同じ
プロピオン酸誘導体 イブプロフェン 	常用量で抗リウマチ作用は比較的弱い。	消化管障害	上に同じ 手術後の消炎, 鎮痛, 急性上気道炎の解熱, 鎮痛
アルミノプロフェン 	カリクレイン・キニン系や補体系にも作用して抗炎症作用を示す。	ショック症状, 消化管障害, 皮膚発疹, 肝障害	慢性関節リウマチ, 变形性関節症, 手術, 外傷後の消炎, 鎮痛。
ナプロキセン 	リソゾームの加水分解酵素の抑制と肉芽組織成分の構造的安定化により炎症因子が周囲に広がるのを抑制する。 作用持続時間は長い。	上に同じ 腎障害	上に同じ 痛風発作
ケトプロフェン 	抗ブラジキニン作用や白血球遊走阻止作用あり。 インドメタシンとほぼ同等の強さ。	上に同じ	上に同じ
チアノプロフェン酸 	炎症部位でのPG合成を抑制する。	上に同じ	慢性関節リウマチ, 变形性関節症, 手術, 外傷後の消炎, 鎮痛, 上気道炎の解熱, 鎮痛

表 21.4 (続 き)

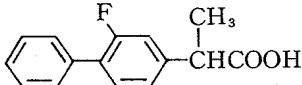
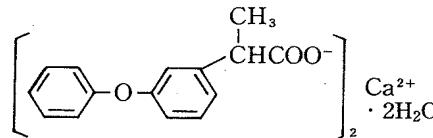
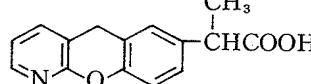
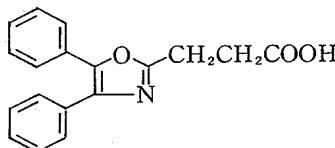
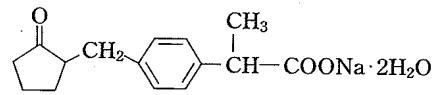
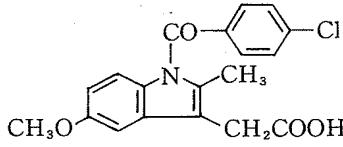
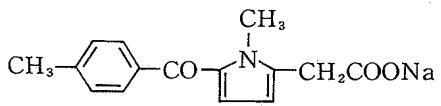
薬物 (drugs)	薬理作用と特徴	副作用	臨床応用
フルルビプロフェン (flurbiprofen) 	インドメタシンより強力な抗炎症作用を示す。	ショック症状、消化管障害、皮膚発疹、肝障害、腎障害	慢性関節リウマチ、変形性関節症、歯科領域の消炎、腰痛
フェノプロフェンカルシウム (fenoprofen calcium) 	イブプロフェンと同程度の抗炎症鎮痛効果。解熱作用はより持続的。	上に同じ	上に同じ 上気道炎の下熱鎮痛
プラノプロフェン (pranoprofen) 	慢性炎症、疼痛に優れた効果を示す。	上に同じ	上に同じ 痛風発作
オキサプロジン (oxaprozin) 	作用持続時間は長い。 胃腸障害は極めて弱い。	消化器障害、発疹、眠気、肝障害	
ロキソプロフェンナトリウム (loxoprofen sodium) 	プロドラッグで、活性代謝物 (trans-OH 体) になって作用を発現する。特に鎮痛作用が強い。 胃腸障害作用少ない。	ショック症状、発疹、消化器障害、眠気、血液障害、肝障害、腎障害	慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛、手術、外傷後の鎮痛、消炎
酢酸誘導体 インドメタシン (indomethacin) 	強力な非ステロイド抗炎症薬で新しい抗リウマチ薬の効力評価検定における標準薬として用いられる。	上に同じ	上に同じ 痛風発作、上気道炎の解熱鎮痛
トルメチンナトリウム (tolmetin sodium) 	アラキドン酸と PGE <sub>2</sub> の作用を抑制する。	上に同じ	変形性関節症、腰痛、上気道炎の解熱鎮痛、手術、外傷後の鎮痛、消炎

表 21.4 (続 き)

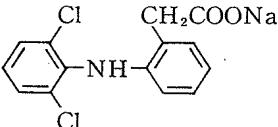
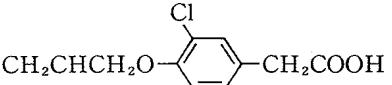
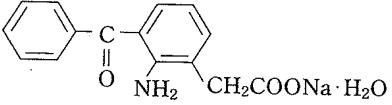
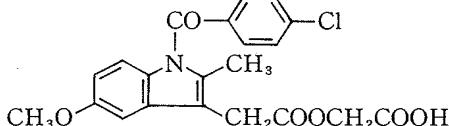
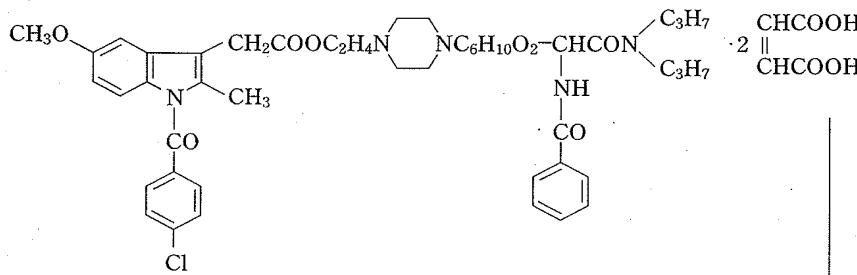
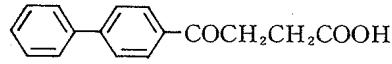
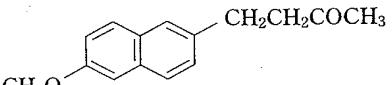
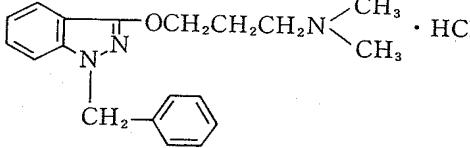
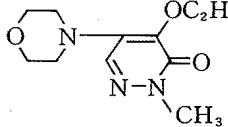
薬物 (drugs)	薬理作用と特徴	副作用	臨床応用
ジクロフェナクナトリウム (1) dichlofenac sodium	鎮痛効果は強いが、作用持続は短い。	ショック症状、発疹、消化器障害、眼炎、血液障害、肝障害、腎障害	慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛、手術後の鎮痛、消炎、上気道炎の解熱鎮痛
			
アルクロフェナク alclofenac	炎症部位へ高濃度に移行し優れた効果を示す。	上に同じ	上に同じ
			
アンフェナクナトリウム amfenac sodium	インドメタシンより強い抗炎症、解熱作用を示す。	上に同じ	上に同じ
			
アセメタシン acemethacin	インドメタシンのプロドラッグであり、インドメタシンに比べ胃腸障害が少ない。	上に同じ	上に同じ
			
マレイン酸プログルメタシン proglumetacin maleate	上に同じ	上に同じ	上に同じ
			
フェンブフェン (1) fenbufen	プロドラッグで活性代謝物 4-biphenylacetic acid になって作用を発現する。 エノキサシンとの併用は痙攣を起こすことがあるため禁忌。	上に同じ	上に同じ 痛風発作
			
ナブメトン nabumeton	プロドラッグで活性代謝物 6-methoxy-2-naphthylacetic acid になって作用を発現する。	上に同じ	慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛、頸肩腕症候群
			

表 21.4 (続 き)

薬物 (drugs)	薬理作用と特徴	副作用	臨床応用
スリンダク sulindac	プロドラッグであり活性代謝物のスルフィド体になって作用する。非ステロイド性抗炎症薬の中で腎障害が最も少ない。	ショック症状、発疹、消化器障害、眼氣、血液障害、肝障害、腎障害	慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛、頸肩腕症候群
オキシカル誘導体 ピロキシカム piroxicam	1日1回投与なのでコンプライアンスが高い。 半減期が長く(約40hr)、効果が持続する。 高齢者や腎機能低下例には要注意。	上に同じ	上に同じ 手術、外傷後の鎮痛、消炎
テノキシカム tenoxicam	上に同じ	上に同じ	上に同じ
塩基性抗炎症薬 Basic anti-inflammatory エピリゾール <sup>®</sup> epirizole	炎症局所で末梢性、中枢性の鎮痛作用が協力的に働く。	発疹、頭痛、恶心、めまい	上気道炎の解熱、鎮痛、関節炎、歯科領域の鎮痛、消炎、腰痛、頸肩腕症候群、膀胱炎
塩酸チアラミド <sup>®</sup> tiaramide hydrochloride	炎症部位でヒスタミン、セロトニンと強く拮抗し急性炎症を強く抑制する。	上に同じ	上に同じ
塩酸チノリジン tinoridine hydrochloride	血管透過性を抑制し、強い抗浮腫、鎮痛作用を示す。	上に同じ	上に同じ

表 21.4 (続 き)

薬物 (drugs)	薬理作用と特徴	副作用	臨床応用
塩酸ベンジダミン benzydamine hydrochloride 	鎮痛作用は炎症性疼痛に選択的。 解熱作用はアスピリンの1~2倍の強さ。	発疹, 頭痛, 悪心, めまい	上気道炎の解熱, 鎮痛, 関節炎, 歯科領域の鎮痛, 消炎, 腰痛, 頸肩腕症候群, 膀胱炎
エモルファゾン emorfazone 	血管透過性, 白血球遊走を抑制する。キニン遊離も抑制。ブラジキニンの発痛作用に拮抗する。	上に同じ	上に同じ

で, 急性炎症やそれに伴う疼痛, 発熱の軽減に適応される。

#### A. 作用機作

1970年, Vaneにより酸性NSAIDの作用機作としてPG合成の抑制作用が提唱されて以来, 炎症におけるPGの役割が重要視されるようになった(図2.36参照)。酸性NSAIDはアラキドン酸からエンドペルオキシド型の $PGG_2$ への変換を触媒するシクロオキシゲナーゼを強く阻害する。その結果,  $PGG_2$ から由来するPGやトロンボキサン(TX)などの産生が抑制される。抗炎症作用は炎症部位での多核白血球, マクロファージおよび血管内皮細胞などにおけるPG合成の抑制に基づくものと考えられている。

酸性NSAIDの鎮痛, 解熱作用についてもPG合成の抑制に基づくものとされる。鎮痛作用に関しては, PG自体の発痛作用は弱いが, ブラジキニンの発痛作用をPGが著しく増強する効果を有しているので, PG産生の抑制は炎症時の疼痛の軽減につながると考えられる。解熱作用に関しては, 抗炎症薬は中枢と末梢の両方に作用点があるとされるが, 主に視床下部での $PGE_2$ の低下が寄与している。しかし, 塩基性NSAIDはPG合成の抑制作用をほとんど示さないので, その抗炎症, 鎮痛, 解熱作用はPGに対する作用によって説明できない。

その他の作用機作として, ケミカルメディエータに対する作用, タンパクや生体膜に対する安定化作用, 活性酸素の捕捉作用, 酸化的リン酸化の抑制作用などが提唱されている。NSAIDはヒスタミンやブラジキニンなどと直接的な拮抗作用を示さないが, 肥満細胞に作用して脱颗粒を阻止しヒスタミンなどの遊離を抑制する働きがある。したがって, 炎症第1期第1相のヒスタミンの関与する血管透過性の亢進過程に対しても, ある程度の抑制効果を示す。ブラジキニンは血管拡張, 血管透過性亢進, 疼痛発生, 白血球遊走, 肉芽形成などに関与するが, この作用にも拮抗作用を示す。

酸性 NSAID は特にタンパクに対する親和性が強く、熱、紫外線、尿素などによるタンパクの変性作用を抑制する。塩基性 NSAID にはこの作用はほとんどない。抗炎症薬は一般に赤血球膜や肝、白血球のリソソーム膜などの生体膜を安定化する作用を持っている。膜安定化作用に関して、酸性 NSAID の場合には膜タンパクに対する直接的な保護作用、塩基性 NSAID およびステロイド製剤の場合には膜の構成脂質に溶け込み膜構造の変化が関与しているとされる。血小板凝集に対する抑制作用はシクロオキシゲナーゼ阻害による TXA<sub>2</sub> 産生の低下が大きいとされるが、血小板膜に対する安定化作用も無視できない。白血球遊走の抑制作用にも膜安定化による白血球の反応性低下が寄与しているものと考えられる。

炎症における活性酸素 (O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH, O<sub>2</sub>) の役割も最近注目されている。活性酸素は主に多核白血球が異物を貪食する過程で発生し、リソソーム膜を破壊して加水分解酵素の放出を起こすとともに活性酸素の細胞外への放出も加わって組織の障害を招く。PG の合成過程においても、PGG<sub>2</sub> から PGH<sub>2</sub> が産生される過程で生成され、炎症に関係すると考えられる。炎症時の発熱、白血球の遊走、貪食作用、肥満細胞の脱顆粒、線維芽細胞の増殖などはいずれもエネルギーを要する反応である。したがって、酸化的リン酸化が抑制されて ATP 産生が低下すると炎症反応が抑制されると考えられる。しかし、酸化的リン酸化の抑制には高濃度を必要とするため抗炎症薬の作用機序としては重視されない。

## B. 酸性 NSAID

サリチル酸誘導体の中では、特にアスピリン aspirin が繁用され、若年性関節リウマチの第一選択薬である。抗リウマチ作用には大量投与を必要とする。リウマチ熱に対しても、主にアスピリンの高用量投与が著効を示すが、心炎を伴う場合にはステロイドの投与が必要となる。大量投与により消化管出血、耳鳴、めまい、難聴などを起こすことがある。アスピリンの PG 合成の抑制はシクロオキシゲナーゼを不可逆的にアセチル化することに基づく。比較的少量で血小板凝集抑制作用を示し、出血時間の延長を招く。これは TXA<sub>2</sub> 産生にあずかる血小板のシクロオキシゲナーゼがアスピリンに高い感受性をもつためであり、アスピリンは血栓予防の目的にも使用される。

ピラゾロン誘導体は尿酸排泄促進作用を併有する。この作用は尿細管での尿酸の再吸収抑制に基づく。血中半減期は長く、作用は持続性を示すため腎障害（浮腫）を起こしやすい。再生不良性貧血、無顆粒球症などの重篤な血液障害を起こすことがあるため、現在その使用は限られている。

アントラニル酸誘導体は、特に鎮痛作用が強い。このクラスの薬物は PG 合成阻害作用とともに PG に対する直接的な拮抗作用を有する。

プロピオン酸誘導体は数多くの薬物が開発されている。このクラスの薬物は胃腸障害、腎障害などの副作用が少なく、優れた抗炎症、鎮痛、解熱、抗リウマチ作用を有している点が特徴である。

酢酸誘導体は比較的速効性で作用持続時間は短い。アセメタシン acemethacin などのプロド

ラッグ prodrug では、作用持続時間はやや長い。いずれも強力な抗炎症、鎮痛、解熱、抗リウマチ作用を有する。インドメタシン indomethacin (図) は強い抗リウマチ効果を示すことから、新しい抗リウマチ薬の効力評価検定における標準薬としてアスピリンとともに使用されることが多い。

オキシカム誘導体は血中半減期（約 40 時間）が長く 1 日 1 回の投与でインドメタシンと同等の効果を示す持続性 NSAID である。副作用の胃腸障害や急性毒性は弱いが、持続性のため高齢者や腎機能低下患者では注意を要する。

#### C. 適応症

- 1) リウマチ性疾患、運動器疾患：慢性関節リウマチ、変形性関節症、五十肩、頸肩腕症候群、腰痛、腱鞘炎、痛風
- 2) 疼痛性疾患：術後・外傷後疼痛、癌性疼痛、歯痛、症候性神経痛、結石痛、生理痛
- 3) 発熱性疾患：各種感染症、悪性腫瘍、膠原病
- 4) 血栓を伴う疾患：脳梗塞、TIA、虚血性心疾患、川崎病、タンパク尿、癌転移

#### D. 副作用

酸性 NSAID はいずれも作用の強弱はあるものの共通して消化管障害作用を有する。この障害は消化管粘膜における PG 産生の低下に基づくものである。主として PGE<sub>2</sub> と PGI<sub>2</sub> は胃の血流量増加作用と胃酸分泌抑制作用を有しており、胃粘膜の保護に重要な働きをしている。したがって、PG 産生が阻害されると消化管障害を呈する。また酸性 NSAID は、一般にタンパクとの結合能が強いため消化管壁においても直接的な刺激作用が強く現れると考えられる。消化管壁に対する直接的な障害作用は、投与経路を変えることにより回避できる。例えば坐薬や軟膏剤などがこうした目的で開発されている。経口投与剤では、徐放剤や消化管から吸収された後、活性型に変換するプロドラッグ（アセメタシン、プログルメタシン proglumetacin、スリンダク sulindac、ナブメトン nabumeton、フェンブフェン fenbufen (図)、ロキソプロフェン loxoprofen）にすることにより消化管障害は軽減されるが、プロドラッグは肝障害患者には使用しない。投与回数および投与量が少なくてすむ持続性薬物（オキシカム誘導体）は、消化管障害作用が少ないが、その反面、腎障害により浮腫などを起こしやすい。スリンダクは活性型の腎集積が少なく NSAID の中では最も腎障害が少ない。プロピオニ酸誘導体や半減期の短いものも腎障害作用は少ない。

酸性 NSAID は、血漿タンパク（主にアルブミン）との親和性が強いため、他の薬物との併用時に薬物相互作用を現すものが多い。つまり他の薬物をアルブミン結合部位から追い出し遊離型の薬物濃度を上昇させることにより薬効、毒性を増強させる。クマリン系抗凝血薬や経口血糖降下薬と併用すると、出血傾向や低血糖を招く。この作用はピラゾロン誘導体が最も強いが、その他の酸性 NSAID でもみられる。ワルファリンなどとの併用には一日投与量が少なくてすむ薬物が好ましい。フェンブフェンとニューキノロン系抗菌薬であるエノキサシンの併用では痙攣を起こしやすいので禁忌である。同様の酸性 NSAID とニューキノロン系抗菌薬の組合せ

もこの危険性があるので慎重に投与すべきである。小児でサリチル酸誘導体（アスピリン）の連用はライ症候群 Reye syndrome（急性脳症）を引き起こす可能性があり注意を要する。

#### E. 塩基性 NSAID

急性炎症に対しては有効であるが、慢性関節リウマチなどの慢性炎症性疾患には無効のものが多い。薬理学的性質はアンチピリンなどのピラゾロン誘導体に類似し鎮痛、解熱作用の強さもほぼ同等である。急性炎症時の抗炎症、鎮痛、解熱の目的で使用される。

主な適応症として、上気道炎症、関節炎、歯科領域の鎮痛・消炎、腰痛症、頸肩腕症候群、膀胱炎などがある。副作用は、胃腸障害作用の少ない点が特徴で、まれに発疹、頭痛、恶心、めまいなどがみられる。

#### 21.3.1.3 消炎酵素製剤 Anti-inflammatory enzymes preparations

消炎酵素製剤には動物、植物および細菌から単離されたタンパク分解酵素と多糖体分解酵素がある。表 21.5 に各消炎酵素製剤の性状を示した。タンパク分解活性は動植物由来のものに比べ細菌由来の酵素のほうが強く、基質特異性も相違する。しかし、これらの性質と抗炎症作用の強さとの関係は明確ではない。

消炎酵素製剤は粘液の溶解排泄促進作用、炎症巣の清浄化作用および抗生物質などの併用薬物の炎症巣への移行亢進作用を有する。しかし、抗炎症作用は弱く鎮痛作用もないで、通常 NSAID と併用して急性の浮腫性炎症に適応されることが多い。作用機序に関して、炎症巣での起炎性ペプチドの分解、プラスミンを賦活して、細静脈壁に沈着したフィブリン塊を分解することにより滲出液の再吸収の促進、ムコ多糖の分解などが提唱されている。これらの作用により炎症巣の清浄化と局所循環の改善がなされるものと考えられている。

経口投与された消炎酵素製剤が酵素活性を保持した状態で消化管から吸収され、炎症巣に到達して作用を発揮することに関しては確証がない。臨床的には、炎症性疾患のうち手術あるいは外傷後の炎症性腫脹や血腫、副鼻腔炎、乳房うっ積、膀胱炎、呼吸器疾患、麻酔後にみられる喀痰喀出不全、口腔内炎症などに適応される。異種タンパクであるため非経口的に投与すればアナフィラキシーなどを起こす危険性があるので経口で投与される。タンパク分解酵素製剤はまれに出血傾向を示すが、多糖体分解酵素のリゾチームは抗ヘパリン作用により出血抑制傾向を示す。通常みられる副作用には、下痢、食欲不振、胃部不快感、恶心、嘔吐などの消化器症状が多い。

#### 21.3.2 抗リウマチ薬 Antirheumatics

非ステロイド剤で充分な効果が得られない活動性の慢性関節リウマチに適用される薬物である。遅効性で寛解導入薬とも呼ばれ、免疫系を介して抗炎症作用を示すが直接的な抗炎症作用はない。通常、酸性抗炎症薬との併用で用いられる。金チオリンゴ酸ナトリウム sodium aurothiomalate 圖 や D-ペニシラミン D-penicillamine などがある（表 21.6）。

疾患別薬理学  
〔第3版〕

定価（本体9,500円+税）

著者承認  
検印省略

著者表	もり森 ほり堀 かり坂 かり坂	もと本 さか坂 や家	し史 かず 和 きみ 公	ろう郎 よし 敬 お 夫	昭和63年7月15日 平成5年3月25日 平成8年10月15日 平成12年9月25日	初版発行◎ 第2版発行 第3版 1刷発行 第3版 7刷発行
発行者	廣川節男					
	東京都文京区本郷3丁目27番14号					
印刷	日本写真印刷株式会社					
製本	株式会社難波製本					
						Published on September 25, 2000

発行所 株式会社 廣川書店

〒113-0033 東京都文京区本郷3丁目27番14号  
〔編集〕電話 03 (3815) 3656 FAX 03 (5684) 7030  
〔販売〕電話 03 (3815) 3652 FAX 03 (3815) 3650

Hirokawa Publishing Co.  
27-14, Hongō-3, Bunkyo-ku, Tokyo

ISBN 4-567-49072-X